

Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики)

Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Оценка причин отмены терапии ингибиторами Янус-киназ (иJAK) может дать ключ к более эффективному их применению.

Цель исследования – анализ выживаемости терапии тофацитинибом (ТОФА) и причин его отмены при ревматоидном артрите (РА) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 взрослых пациентов с РА, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2018 по 2020 г. для назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также иJAK. Пациенты оставались под наблюдением в течение 3 лет или до момента прекращения лечения ТОФА, в зависимости от того, какое событие наступало раньше.

Результаты и обсуждение. В качестве первой линии терапии ТОФА был назначен 3 пациентам. У всех этих пациентов препарат был отменен по следующим причинам: недостаточная эффективность (НЭ) после 2 полных лет лечения; нежелательная реакция (НР); административные причины (АП), т. е. невозможность продолжать терапию в связи с отсутствием обеспечения препаратом по месту жительства. В качестве второй линии терапии ТОФА получали 11 больных, у 8 из них лечение было прервано: у 4 – из-за НЭ, у 3 – из-за НР (кожная аллергия) и у 1 – по АП через год после его начала. В качестве третьей линии терапии ТОФА был назначен 9 больным, у 2 из них препарат был отменен в связи с НЭ и у 3 – в связи с НР (аллергический дерматит – у 2, диспепсия – у 1). Еще 1 пациентка отказалась от лечения из-за запланированной беременности. В качестве четвертой линии терапии ТОФА получали 6 больных, 5 из них (83,3%) продолжали его прием более 3 лет. У 1 пациентки ТОФА был отменен через 1 мес в связи с впервые появившимся сухим кашлем и одышкой. Еще у 1 больного, которому ТОФА был назначен в пятой линии терапии, лечение было прекращено из-за НР (рецидивирующий Herpes zoster).

Заключение. Как показали результаты исследования, связь между частотой возникновения НР или НЭ и клинико-демографическими показателями, а также частотой отмены ТОФА и линией терапии не выявлено. В то же время наименьшая длительность удержания на терапии ТОФА отмечена в случае его назначения в качестве препарата первой линии.

Ключевые слова: тофацитиниб; выживаемость терапии; удержание на терапии; ревматоидный артрит; причины отмены терапии.

Контакты: Галина Игоревна Гриднева; gigidneva@mail.ru

Для ссылки: Гриднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики). Современная ревматология. 2022;16(6):32–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-32-37

Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data)

Gridneva G.I., Aronova E.S., Belov B.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Evaluation of the reasons for discontinuation of therapy with Janus kinase inhibitors (JAKi) may provide a clue to their more effective use.

Objective: to analyze the survival of tofacitinib (TOFA) therapy and the reasons for its discontinuation in rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

Patients and methods. The study included 30 adult patients with RA hospitalized to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2018 to 2020 for the biologic disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or JAKi treatment. Patients were followed up for 3 years or until treatment with TOFA was discontinued, whichever occurred first.

Results and discussion. TOFA was prescribed as the first line therapy in 3 patients. In all these patients, the drug was discontinued for the following reasons: insufficient efficacy (IE) after 2 full years of treatment; adverse reaction (AR); administrative reasons (AdR), i.e. the inability to continue therapy due to the lack of drug supply at the place of residence. 11 patients received TOFA as the second line therapy, in 8 of them the treatment was interrupted: in 4 due to IE, in 3 due to AR (skin allergy) and in 1 due to AdR one year after its initiation. TOFA was prescribed as a third line therapy in 9 patients, in 2 of them the drug was discontinued due to IE and in 3 due to AR (allergic dermatitis in 2, dyspepsia in 1). Another 1 patient refused treatment due to a planned pregnancy. 6 patients received TOFA as the fourth line therapy, 5 of them (83.3%) continued to receive it for more than 3 years. In 1 patient, TOFA was discontinued after 1 month due to the dry cough and shortness of breath onset. In another 1 patient who was prescribed TOFA as the fifth line therapy, treatment was discontinued due to AR (recurrent Herpes zoster).

Conclusion. As the results of the study show, no relationship was found between the incidence of AR or IE and clinical and demographic indicators, as well as the frequency of TOFA withdrawal and the line of therapy. At the same time, the shortest duration of retention on TOFA therapy was noted when it was prescribed as a first-line drug.

Keywords: tofacitinib; therapy survival; retention on therapy; rheumatoid arthritis; reasons for discontinuation of therapy.

Contact: Galina Igorevna Gridneva; gigidneva@mail.ru

For reference: Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):32–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-32-37

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, которым страдают около 18 млн человек во всем мире [1]. Как правило, в качестве первой линии терапии РА выступают синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП). В случае их недостаточной эффективности действующие руководства по лечению этого заболевания рекомендуют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) или таргетные сБПВП, такие как ингибиторы Янус-киназ (иЯК) [2, 3].

Основной причиной назначения ГИБП является недостаточная эффективность (НЭ) первой линии терапии – сБПВП. По данным на 2018 г., в России в генно-инженерной биологической терапии нуждался каждый 4–7-й пациент с воспалительными заболеваниями суставов, при этом около 65% из них ее не получили [4]. Таким образом, социально-экономическое бремя и цена неверного прогнозирования ответа на лечение тем или иным ГИБП чрезвычайно высоки.

Тофациитиниб (ТОФА) – иЯК, зарегистрированный для лечения ряда ревматических заболеваний, в том числе РА. Эффективность и безопасность ТОФА в дозе 10 или 20 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с сБПВП, преимущественно метотрексатом (МТ), у пациентов с активным РА от умеренной до тяжелой степени были продемонстрированы в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II–IV фазы [5–16] продолжительностью до 24 мес, а также в долгосрочных расширенных исследованиях (long-term extension study, LTE) с наблюдением до 114 мес [17–20].

Выживаемость терапии (drug survival) определяется как время от начала генно-инженерной биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, включая переход на другой ГИБП. Это интегральная характеристика препарата, отражающая его эффективность, переносимость и общую приемлемость для пациента и врача [21]. Выживаемость терапии не может быть изучена в РКИ из-за их дизайна. Однако этот показатель часто применяется в реальной клинической практике или в наблюдательных исследованиях. Оценка выживаемости терапии, безусловно, важна для определения места того или иного препарата в клинической практике, а также для долгосрочного планирования потребности в препаратах различных популяций пациентов. Анализ причин отмен ГИБП может дать ключ к более эффективному их применению [22]. Это утверждение распространяется и на лечение иЯК. В данной статье используются как равные термины «выживаемость терапии» и «удержание на терапии».

Сложность подбора терапии, порой весьма ограниченная доступность ревматологической помощи, высокая стоимость инновационных препаратов диктуют необходимость тщательного планирования курса лечения в каждом случае.

Продолжительность приема препарата зависит в основном от эффективности лечения, развития нежелательных реакций (НР), скорости достижения ремиссии и устойчивости достигнутого эффекта. Решение больных об отмене препарата с целью планирования беременности, на наш взгляд, целесообразно рассматривать в качестве маркера стойкого положительного эффекта.

Цель исследования – анализ выживаемости терапии ТОФА и причин его отмены в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включено 30 пациентов старше 18 лет с диагнозом РА, удовлетворявших критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2018 по 2020 г. для назначения ГИБП или иЯК. Все больные имели высокую активность заболевания, несмотря на терапию сБПВП.

При поступлении в стационар всеми участниками исследования было подписано информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой.

Выбор препарата в каждом случае зависел как от клинической формы РА, так и от административных причин (АП). Пациенты были разделены по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ: 18 лет – 44 года, 45–59 лет и 60 лет – 74 года. У пациентов имелись следующие клинические формы РА: серопозитивный или серонегативный по ревматоидному фактору (РФ); с внесуставными проявлениями; болезнь Стилла взрослых; с ювенильным началом. Причинами отмены ТОФА были: НЭ, НР, АП и планирование беременности. Под АП подразумевалась невозможность продолжения терапии ГИБП вследствие отсутствия обеспечения им по месту жительства. Терапия сБПВП включала применение МТ, лефлуномида и сульфасалазина в виде монотерапии или комбинации с другими сБПВП. Пациенты оставались под наблюдением в течение 3 лет или до момента прекращения лечения ТОФА, в зависимости от того, какое событие наступало раньше. Перед назначением ТОФА все пациенты были обследованы для исключения латентной туберкулезной инфекции, вирусного гепатита В и С, ВИЧ.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программных пакетов Microsoft Excel и Statistica 10 с использованием общепринятых методов параметрического анализа. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Среди больных, включенных в исследование, преобладали молодые женщины, позитивные по РФ, получавшие сБПВП и глюкокортикоиды (ГК) с НЭ (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients included in the study

Показатель	Значение
Пол, n (%): женщины мужчины	27 (90) 3 (10)
Возраст, годы, n (%): 18–44 45–59 60–74	17 (56,7) 7 (23,3) 6 (20,0)
Возраст, годы, M±σ	43,06±13,68
Средняя длительность заболевания, годы, M±δ	13,04±9,22
Клинические формы РА, n (%): позитивный по РФ негативный по РФ с внесуставными проявлениями болезнь Стилла взрослых с ювенильным началом	15 (50) 4 (13,3) 8 (26,7) 1 (3,3) 2 (6,7)
Терапия, n (%): сБПВП без сБПВП ГК без ГК	25 (83,3) 5 (16,7) 21 (70) 9 (30)
DAS28, M±σ	5,87±0,68

В качестве первой линии терапии ТОФА был назначен 3 пациентам, второй линии – 11, третьей линии – 9, четвертой линии – 6 и пятой линии – 1.

Причинами прекращения лечения ТОФА в первой линии терапии были: НЭ, зафиксированная у 1 пациента после 2 полных лет лечения; НР – *Herpes zoster*, развившийся у 1 больного в течение 1-го года применения препарата; АП – также в 1 случае вскоре после начала лечения.

Во второй линии терапии ТОФА был отменен у 8 больных, у 4 из них в связи с НЭ, зарегистрированной в среднем через 0,9 [0,6; 1,75] года; у 3 – из-за НР (кожная аллергия), появившихся в течение 1-го года терапии, и у 1 – по АП через год после начала лечения и нескольких попыток продолжить его в непрерывном режиме. Остальные 3 больных данной группы продолжали лечение ТОФА более 3 лет с удовлетворительным эффектом.

В третьей линии терапии только 3 (33,3%) пациента получали лечение ТОФА на протяжении всего наблюдения. У 6 больных препарат был отменен: у 2 – на 2-м году регулярного приема по причине НЭ; у 3 – в течение 1-го года из-за НР (2 случая аллергического дерматита и 1 случай продолжительной диспепсии) и у 1 – в связи с запланированной беременностью.

В четвертой линии терапии 5 (83,3%) из 6 больных продолжали прием ТОФА более 3 лет. Лишь у 1 пациентки препарат был отменен через месяц после назначения в связи с впервые появившимися сухим кашлем и одышкой на фоне лечения.

У 1 пациента, получавшего ТОФА в качестве пятой линии терапии, лечение было прекращено через 10 мес в связи с НР (рецидивирующий *Herpes zoster*).

Корреляционный анализ не выявил связи между частотой возникновения НР или НЭ и клинико-демографическими

показателями (пол, возраст, клиническая форма РА, длительность РА, прием сБПВП и/или ГК).

Обсуждение. Исследование имело некоторые ограничения, которые могли повлиять на его результаты. В первую очередь, это небольшая выборка больных, представленная преимущественно молодыми женщинами. Тем не менее полученные нами результаты можно с определенной долей уверенности считать отражающими картину реальной клинической практики, так как пожилым больным иЖАК назначают с осторожностью с учетом более высокого риска развития НР [23].

Обращает на себя внимание спектр причин, вызвавших отмену ТОФА. При назначении этого препарата в качестве первой, второй и третьей линией терапии лечение было прекращено у каждого 3-го пациента вследствие НЭ, в большинстве случаев через год и более после его начала. В то же время больные, получавшие ТОФА в качестве четвертой и пятой линией терапии, в случае отсутствия НР продолжали лечение более 3 лет. Специфическая для иЖАК НР – рецидивирующий *Herpes zoster* – стала причиной отмены ТОФА в 6,7% случаев. При этом все НР развились в течение 1-го года терапии.

Современные реалии отечественной ревматологической практики таковы, что по АП лечение ГИБП и тсБПВП прекращают 17% больных и именно отсутствие преемственности в терапии стоит на 3-м месте среди всех причин ее прерывания [24]. В нашей работе 10% больных не смогли продолжить лечение именно из-за АП.

Большой интерес представляет сопоставление полученных нами результатов с данными национальных регистров и долгосрочных наблюдений, которые приближают нас к пониманию ситуации в реальной клинической практике. Так, данные настоящего исследования частично перекликаются с опубликованными в 2020 г. результатами анализа общероссийского регистра ОРЕЛ (наши пациенты не были включены в указанный регистр) [25]. В этот регистр вошло 347 пациентов с РА, получавших ТОФА, из них 286 (82%) женщин, медиана длительности заболевания на момент назначения препарата составляла 8 лет. До начала терапии ТОФА у 64,5% больных наблюдалась высокая активность заболевания по DAS28, у 28,4% – умеренная. В качестве первой линии терапии ТОФА использовали 216 (62,6%) пациентов, в качестве второй линии – 76 (22%). В 19,6% случаев лечение ТОФА было начато в связи с НЭ или плохой переносимостью иФНОα, в 7,8% – ритуксимаба, в 4,3% – тоцилизумаба и в 5,2% – абатацепта. Результаты динамического наблюдения длительностью более 1 года были доступны у 138 больных. У 53 (35,8%) пациентов ТОФА был отменен по АП, у 34 (23,0%) – из-за НР, у 20 (13,5%) – из-за НЭ, у 3 (2,1%) – по причине развития стойкой ремиссии, у 2 (1,4%) – в связи с наступлением или планированием беременности и у 42 (28,4%) – по другим причинам (у некоторых пациентов зарегистрирована более чем одна причина отмены). Выживаемость терапии и профиль безопасности ТОФА в целом не отличались от соответствующих показателей для ГИБП [25].

Выживаемость терапии ТОФА в рамках РКИ наглядно представлена J.E. Pore и соавт. [20], которые объединили результаты двух ЛТЕ. В анализ вошли данные 4967 пациентов, получавших лечение ТОФА в среднем 3,5 года, максимальная продолжительность терапии составила 9,4 года. Медиана лекарственной выживаемости (95% доверительный интервал) –

Таблица 2. Выживаемость терапии ТОФА
Table 2. Survival of TOFA therapy

Показатель	Настоящее исследование (n=30)	Регистр ОРЕЛ (n=347)	J.E. Pope и соавт. [20] (n=4967)	P. Bird и соавт. [26] (n=650)	K. Ebina и соавт. [28] (n=193)
Отмена из-за АП	3 (10)	53 (35,8)			14 (7,2)
Отмена из-за НЭ	7 (22,5)	20 (13,5)	353 (7,1)	176 (27)	43 (22,3)
Отмена из-за НР	9 (29)	34 (23,0)	2344 (47,2)	81 (12)	26 (13,3)
Выживаемость терапии >3 лет	11 (37)		2454 (49,4)	135(25)	
ТОФА, первая линия терапии	3 (10)	216 (62,6)			
Отмена из-за НЭ	1 (33)				
Отмена из-за НР	1 (33)				
Отмена из-за АП	1 (33)				
ТОФА, вторая линия терапии	11 (35)	76 (22)			
Отмена из-за НЭ	4 (36)				
Отмена из-за НР	3 (27)				
Отмена из-за АП	1 (3)				
Время до отмены, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,9 [0,6; 1,75]				
Удержание на терапии >3 лет	3 (27)				
ТОФА, третья линия терапии	9 (29)	28 (8,1)			
Отмена из-за НЭ	2 (22)				
Отмена из-за НР	3 (33)				
Отмена из-за АП	1 (11)				
Время до отмены	<1 года				
Удержание на терапии >3 лет	3 (33)				
ТОФА, четвертая линия терапии	6 (20)				
Отмена из-за НР	1 (17)				
Удержание на терапии >3 лет	5 (83,3)				
ТОФА, пятая линия терапии	1 (100)				
Отмена из-за НР	1 (100)				

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

4,9 [4,7; 5,1] года, а 2- и 5-летняя выживаемость терапии – 75,5 и 49,4% соответственно. Медиана длительности удержания на терапии была одинаковой в группах, получавших ТОФА в дозе 10 и 20 мг/сут, и оказалась несколько выше при монотерапии по сравнению с комбинированным лечением. У 50,7% пациентов прием ТОФА был прекращен, в том числе у 47,2% из-за НР и у 7,1% из-за отсутствия/потери эффективности. Повышенный риск отмены был связан с наличием сахарного диабета (до назначения ТОФА), артериальной гипертензии, с отрицательными тестами на антитела к циклическому цитруллиновому пептиду и РФ и неудовлетворительным ответом на иФНОα.

В австралийский регистр OPAL-QUMI было включено 1950 пациентов с РА, из которых 1300 получали ГИБП, а 650 – ТОФА [26]. Длительность наблюдения составила минимум 1 год. Наиболее частыми причинами прекращения лечения в группах ГИБП и ТОФА были: завершение курса терапии – у 429 (33%) и 135 (25%), отсутствие эффективности – у 281 (22%) и 113 (17%), вторичная НЭ – у 213 (16%) и 63 (10%) и НР – у 211 (16%) и 81 (12%) пациентов соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах была сходной – 33,8 и 34,2 мес, или 2,81 и 2,85 года.

По данным швейцарского регистра, который содержит данные более 2000 пациентов, применявших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения при использовании иФНОα был выше, чем при назначении ТОФА (отношение шансов – 1,27; p=0,03) [27].

Период наблюдения составил 3 года. Время удержания на терапии ТОФА достигало 25 [19; 30] мес и превышало таковое для абатацепта и ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 6 (19 [17; 22] мес), иФНОα (17 [15; 18] мес). Резистентность к иФНОα в анамнезе ассоциировалась с НЭ ТОФА [27].

Результаты LTE дают ценную информацию о выживаемости терапии ТОФА как в комбинации с МТ (или другими сБПВП), так и в виде монотерапии у пациентов с РА по сравнению с ГИБП. Так, J. Wollenhaupt и соавт. [19], суммировав данные больных, которые были включены в клинические исследования I, II или III фаз с продолжительностью наблюдений по безопасности более 60 мес и по эффективности до 48 мес, показали, что в течение 5963 пациенто-лет средняя (максимальная) продолжительность лечения составила 531 (максимум 1844) день, т. е. 1,45 (максимум 5,05) года; терапия была прекращена в 20,8% случаев в течение 60 мес.

Группа японских ученых представила результаты многоцентрового открытого долгосрочного расширенного исследования, в которое были включены пациенты, принимавшие участие в РКИ II или III фазы. Всего лечение ТОФА получили 486 больных, из них 308 завершили исследование. Медиана продолжительности терапии составила 1185 [5; 2016] дней. У 476 (97,9%) пациентов наблюдались НР, из которых 97,8% были легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми НР являлись назофарингит (n=293, 60,3%) и *Herpes zoster* (n=94, 19,3%). Интересно, что из 99 больных, продолжавших лечение свыше 48 мес, только у 7 (7,1%) оно было прекращено из-за НР [17].

К. Ebina и соавт. [28] провели многоцентровое ретроспективное 24-недельное исследование, направленное на выявление факторов, влияющих на удержание на терапии иJAK пациентов с РА, преимущественно женщин (80,6%), средний возраст которых составил 60,5 года. Проанализированы данные 193 больных, из которых 185 исходно получали ТОФА, а 8 были переключены с барицитиниба на ТОФА. В 22,3% наблюдений лечение было прекращено из-за НЭ, в 13,3% — из-за «токсических» НР (инфекция, кожная или системная реакция и другие токсические явления, включая гематологические, легочные, почечные, сердечно-сосудистые осложнения и злокачественные новообразования), в 7,2% — по другим причинам (предпочтения пациента, смена лечебного учреждения, планирование беременности и т. д.). Наличие в анамнезе НЭ и опыта лечения иJL6 значительно увеличивало риск прекращения лечения иJAK из-за НЭ ($p=0,020$). Пожилой возраст (≥ 75 лет; $p=0,028$), использование ГК ≥ 5 мг/сут ($p=0,017$) и женский пол ($p=0,041$) существенно повышали риск отмены терапии по причине развития токсических НР. Количество предыдущих ГИБП или иJAK, как и использование МТ, не ассоциировалось с завершением лечения.

Сравнение полученных нами результатов с ранее опубликованными данными приведено в табл. 2. Как видно из табл. 2, в ряде случаев данные настоящего исследования и зарубежных работ совпадают. Подобный анализ имеет ограничения из-за малой выборкой нашей когорты больных, при этом он дает возможность оценить выживаемость терапии ТОФА, который был назначен в качестве первой — четвертой линии лечения. По нашим данным, наименьшая длительность удержания на терапии отмечена при применении ТОФА в первой линии, при использовании его во второй — четвертой линии 3-летняя выживаемость лечения нарастала.

Заключение. В реальной клинической практике ТОФА назначается после ГИБП, преимущественно в качестве второй и последующих линий терапии. Связи между частотой возникновения НР или НЭ и клинико-демографическими показателями, а также частотой отмены и линией терапии в нашем исследовании не выявлено. Однако наименьшая длительность удержания на терапии отмечена в случае применения ТОФА в качестве препарата первой линии. Изучение выживаемости терапии иJAK в реальной клинической практике на более крупных когортах является задачей будущих исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>
2. Singh JA, Saag KG, Bridges JSL, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
4. Лиля АМ, Древалъ РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112-9. [Lila AM, Dreval' RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
5. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567.
6. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Aug;63(8):1150-8. doi: 10.1002/acr.20494.
7. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):617-29. doi: 10.1002/art.33383.
8. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419. Epub 2011 Oct 17.
9. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071.
10. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):508-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112072.
11. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
12. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Aug 20;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
13. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):559-70. doi: 10.1002/art.37816.
14. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476
15. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul;25(4):514-21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875.
16. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):457-68. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5. Epub 2017 Jun 16.
17. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 28;18:34. doi: 10.1186/s13075-016-0932-2.
18. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, et al.

- Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 5; 21(1):89. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2.
19. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. *J Rheumatol.* 2014 May;41(5):837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683. Epub 2014 Apr 1.
20. Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years. *ACR Open Rheumatol.* 2019 Mar 28;1(2):73-82. doi: 10.1002/acr2.1010. eCollection 2019 Apr.
21. Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, et al. Clinical Response, Drug Survival and Predictors Thereof Among 548 Patients With Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor and Inhibitor Therapy. Results From Danish Nationwide Registry. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
22. Лыткина КА, Лукина ГВ, Кольцова ЕН и др. Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориатическим артритом. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;11(II):86-9. [Lytkina KA, Lukina GV, Kol'tsova EN, et al. Survival of biological therapy in patients with psoriatic arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie.* 2019;11(II):86-9. (In Russ.)].
23. Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL, et al. Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open.* 2022 Feb;8(1):e002236. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002236.
24. Аронова ЕС, Лукина ГВ, Глухова СИ и др. Выживаемость при генно-инженерной биологической терапии у биоинавных больных ревматоидным артритом: данные ретроспективного 12-месячного наблюдения. Терапевтический архив. 2020;92(5):39-45. [Aronova ES, Lukina GV, Glukhova SI, et al. Survival in genetically engineered biological therapy in bio-naive patients with rheumatoid arthritis: data from a retrospective 12-month follow-up. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(5):39-45. (In Russ.)].
25. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2020; 58(3):262-7. [Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, et al. Analysis of the results of therapy with tofacitinib in real clinical practice (according to the All-Russian Register of patients with arthritis EAGLE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020;58(3):262-7. (In Russ.)].
26. Bird P, Littlejohn G, Butche B, et al. Real-world evaluation of effectiveness, persistence, and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia. *Clin Rheumatol.* 2020 Sep;39(9):2545-51. doi: 10.1007/s10067-020-05021-7. Epub 2020 Mar 10.
27. Finckh A, Tellenbach C, Herzog L, et al; physicians and patients of the SCQM. Comparative effectiveness of antitumor necrosis factor agents, biologics with an alternative mode of action and tofacitinib in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis in Switzerland. *RMD Open.* 2020 May; 6(1):e001174. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001174.
28. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep.* 2022 Jan 7; 12(1):134. doi: 10.1038/s41598-021-04075-0.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.05.2022/9.08.2022/12.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>
Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>
Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>